ANÁLISE DA TOXICIDADE AMBIENTAL DE FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA PSICOSE E DISTÚRBIOS PSÍQUICOS

ANALYSIS OF THE ENVIRONMENTAL TOXICITY OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS USED IN THE TREATMENT OF PSYCHOSIS AND MENTAL DISORDERS

Nícolas Melo Viana[1,2], Luciana Lopes Guimarães[1,2]

[1] Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
[2] Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília.
E-mail para contato: nicolasmeloviana842@gmail.com

RESUMO – A presença de substâncias farmacêuticas no meio ambiente, incluindo antipsicóticos, é uma preocupação global. Esses fármacos, amplamente utilizados no tratamento de transtornos mentais, podem contaminar o ambiente devido ao uso terapêutico, excreção humana e animal, além do descarte inadequado. Os antipsicóticos podem persistir por longos períodos, causando efeitos tóxicos em organismos. Este estudo busca analisar as relações de atividade estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) de 10 antipsicóticos, focando nos marcadores químicos e toxicidade, usando o software ECOSAR v1.11 na plataforma EPI Suite® v.4.11.

Palavras-chave: Antipsicóticos; Ecotoxicidade; Fármacos no meio ambiente; ECOSAR.

ABSTRACT – The presence of pharmaceutical substances in the environment, including antipsychotic drugs, has raised global concern. These drugs, widely used to treat mental disorders, can enter the environment through therapeutic use, human and animal excretion, and improper disposal, contributing to environmental contamination. Antipsychotics can persist for long periods, posing potential toxic effects on organisms. This study aims to investigate the structure-activity and ecotoxicity relationships (ECOSAR) of 10 antipsychotic drugs through the analysis of their chemical markers and toxicity, utilizing the ECOSAR v1.11 software from the EPI Suite® v.4.11 platform.

Keywords: Antipsychotics; Ecotoxicity; Pharmaceuticals in the environment; ECOSAR.

Tipo do trabalho: (X) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

1 INTRODUÇÃO

A crescente preocupação com a presença de substâncias farmacêuticas no meio ambiente tem despertado o interesse de pesquisadores e ambientalistas em todo o mundo [1]. Os antipsicóticos são amplamente utilizados no tratamento de transtornos mentais, como a esquizofrenia e o transtorno bipolar, e sua presença no meio ambiente é resultado tanto do uso terapêutico quanto da excreção humana e animal [2].

Os medicamentos antipsicóticos são compostos por uma variedade de substâncias ativas, tais como a clozapina, a olanzapina, a risperidona e a quetiapina, entre outras. Essas substâncias possuem propriedades farmacológicas que interferem no sistema nervoso central, ocorrendo nos receptores de neurotransmissores relacionados aos transtornos psiquiátricos [3]. No entanto, uma vez administrados, esses compostos podem ser parcialmente metabolizados pelo organismo e excretados na forma de metabólitos ativos ou inativos [4].

A excreção de resíduos farmacêuticos na urina e nas fezes, bem como a eliminação desses compostos pelos animais de criação que consomem água e alimentos contaminados, contribuem para a contaminação ambiental [5]. Além disso, a disposição inadequada de resíduos medicamentosos, como o descarte de medicamentos vencidos na rede de esgoto ou em lixões, também pode contribuir para a contaminação do meio ambiente [6].

Uma vez liberados no meio ambiente, os fármacos podem persistir por longos períodos e apresentar um potencial impacto tóxico sobre os organismos aquáticos e terrestres. Estudos têm demonstrado que esses compostos podem afetar o comportamento, a reprodução e a sobrevivência de organismos, influenciando as interações ecológicas nos ecossistemas [5].

O presente estudo tem como objetivos avaliar a toxicidade ambiental de dez medicamentos que estão sendo utilizados no tratamento da psicose, através de modelos de predição de toxicidade em três niveis tróficos: algas (Alga verde), crustáceos (*Daphnia*) e peixes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As relações estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) dos dez fármacos selecionados em diferentes organismos aquáticos foram exploradas através do emprego do software ECOSAR v1.11 presente na plataforma EPI Suite® v.4.11 [7].

As análises de ECOSAR para exposição aguda e crônica aos dez fármacos antipsicóticos selecionados no presente estudo foram realizadas em três organismos-modelo (algas verdes, Daphnia e peixes). A partir dos resultados obtidos no presente estudo, os dez fármacos foram classificados quanto à toxicidade aguda e crônica, de acordo com os valores estabelecidos na diretiva europeia 93/67/CEE [9] (tabela 1).

A aplicação da diretiva europeia 93/67/CEE permite que diferentes substâncias sejam avaliadas de acordo com os resultados pontuais de sua toxicidade, onde limita os valores da concentração de efeito ou letalidade a 50% dos organismos (CE50 e Cl50) [8].

Tabela 1. Classificação da toxicidade segundo a diretiva europeia 93/67/EEC

Não Tóxico	**Nocivo**	**Tóxico**	**Muito Tóxico**	**Extremamente Tóxico**
CE50 >100mg. L-1	CE50 entre 10 e 100mg. L-1	CE50 entre 1 e 10mg. L-1	CE50 entre 0,1 e 1mg. L-1	CE50 <0,1 mg. L-1

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos de ECOSAR obtidos para os fármacos selecionados e a classificação dos fármacos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE estão mostrados na tabela 2.

A análise de toxicidade aguda revelou que a maioria dos fármacos estudados apresentou classificações de “Muito Tóxico”. Indicando alta toxicidade e risco potencial para a vida aquática. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores que já apontaram a toxicidade elevada desses compostos, especialmente em ambientes de água doce [9].

A elevada toxicidade observada pode ser atribuída à alta afinidade desses compostos por sistemas biológicos aquáticos, onde aminas alifáticas e outros grupos funcionais presentes nesses fármacos são conhecidos por interagir com membranas celulares de organismos aquáticos, levando à disfunção celular e morte [10].

A toxicidade crônica também reforça a preocupação com a exposição prolongada, onde a maioria dos compostos mostraram-se “Extremamente Tóxicos”. Sendo particularmente preocupante porque pode levar a efeitos subletais, como alterações comportamentais, reprodutivas e de desenvolvimento nos organismos expostos. Comprometendo a biodiversidade e o funcionamento dos ecossistemas aquáticos [11].

Tabela 2. Resultados das análises em ECOSAR (toxicidade aguda e crônica) para os fármacos selecionados no presente estudo.

Fármaco	ECOSAR LC50 Daphnia mg/L	ECOSAR LC50 Peixe mg/L	ECOSAR LC50 Alga Verde mg/L	Classificação de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE (AGUDO)	ECOSAR Chv Daphnia mg/L	ECOSAR Chv Peixe mg/L	ECOSAR Chv Alga Verde mg/L	Classificação de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE ¥ (CRÔNICO)
Haloperidol	Aminas alifáticas: 0.399 Álcool benzílico: 1.240	Aminas alifáticas: 2.591 Álcool benzílico: 1.313	Aminas alifáticas: 0.198 Álcool benzílico: 1.262	**Muito Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.042 Álcool benzílico: 0.360	Aminas alifáticas: 0.069 Álcool benzílico: 0.187	Aminas alifáticas: 0.079 Álcool benzílico: 1.146	**Extremamente tóxico**
Flufenazina	Aminas alifáticas: 0.508	Aminas alifáticas: 3.328	Aminas alifáticas: 0.257	**Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.053	Aminas alifáticas: 0.091	Aminas alifáticas: 0.102	**Extremamente tóxico**
Loxapina	Aminas alifáticas: 0.808	Aminas alifáticas: 5.629	Aminas alifáticas: 0.462	**Muito Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.079	Aminas alifáticas: 0.186	Aminas alifáticas: 0.175	**Extremamente tóxico**
Tioridazina	Aminas alifáticas: 0.017	Aminas alifáticas: 0.085	Aminas alifáticas: 0.005	**Muito Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.002	Aminas alifáticas: 0.00102	Aminas alifáticas: 0.002	**Extremamente tóxico**
Trifluoperazina	Aminas alifáticas: 0.122	Aminas alifáticas: 0.710	Aminas alifáticas: 0.049	**Extremamente Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.014	Aminas alifáticas: 0.014	Aminas alifáticas: 0.021	**Extremamente tóxico**
Aripiprazol	Aminas alifáticas: 0.102 Amidas: 0.141	Aminas alifáticas: 0.584 Amidas: 0.584	Aminas alifáticas: 0.039 Amidas: 0.037	**Extremamente Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.012 Amidas: 0.070	Aminas alifáticas: 0.011 Amidas: 0.007	Aminas alifáticas: 0.017 Amidas: 0.142	**Extremamente tóxico**
Olanzapina	Aminas alifáticas: 3.267 Tiofeno: 14.655	Aminas alifáticas: 25.677 Tiofeno: 21.772	Aminas alifáticas: 2.369 Tiofeno: 26.104	**Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.286 Tiofeno: 1.488	Aminas alifáticas: 1.225 Tiofeno: 1.711	Aminas alifáticas: 0.824 Tiofeno: 20.938	**Muito tóxico**
Risperidona	Aminas alifáticas: 1.175	Aminas alifáticas: 8.291	Aminas alifáticas: 0.688	**Muito Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.114	Aminas alifáticas: 0.285	Aminas alifáticas: 0.259	**Muito tóxico**
Quetiapina	Aminas alifáticas: 9.485	Aminas alifáticas: 80.084	Aminas alifáticas: 7.926	**Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.774	Aminas alifáticas: 4.755	Aminas alifáticas: 2619	**Muito tóxico**
Clozapina	Aminas alifáticas: 2.321	Aminas alifáticas: 17.666	Aminas alifáticas: 1.579	**Tóxico**	Aminas alifáticas: 0.210	Aminas alifáticas: 0.764	Aminas alifáticas: 0.563	**Muito tóxico**

4 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo revelaram um potencial tóxico preocupante para todos os fármacos analisados, destacando alguns como extremamente tóxicos de acordo com a Diretiva 93/67/CEE [8]. Essa descoberta ressalta a grande importância de conduzir estudos ecotoxicológicos abrangentes. Ao compreender os efeitos desses compostos no meio ambiente, podemos direcionar esforços para a implementação de programas específicos.

5 REFERÊNCIAS

1. NOGUEIRA, Lia Azeredo Moreira. Análise dos efeitos de fármacos no meio ambiente aquático: uso de biomarcadores. 2013. Tese de Doutorado.
2. DE CARVALHO, Eduardo Viviani et al. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. Ver Bras de Toxicol, v. 22, p. 1-8, 2009.
3. MOREIRA, Fabrício A.; GUIMARÃES, Francisco S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. Medicina (Ribeirão Preto), v. 40, n. 1, p. 63-71, 2007.
4. SIMÕES, Ana Cláudia Esgueira. Bases morfológicas e fisiológicas das vias de administração, absorção, metabolização e excreção de fármacos. 2013. Tese de Doutorado.
5. BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Fármacos no meio ambiente. Química nova, v. 26, p. 523-530, 2003.
6. DA ROSA, Natalha Martins Rodrigues; MOREIRA, Angélica Cristiane. DESCARTE INCORRETO DE MEDICAMENTOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS. In: Congresso Internacional em Saúde. 2021.
7. USEPA – United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface. (2012). https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411.
8. CEC (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES). Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances. Part II, environmental risk assessment. Luxembourg: Office for official publication of the European Communities, v. 1488, p. 94, 1996.

9. WRIGHT, J. J., et al. (2015). Ecological Impacts of Pharmaceuticals in Aquatic Ecosystems: A Review of the Available Evidence. Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 45(6), 609-641.
10. FENT, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic Toxicology, 76(2), 122-159.
11. SCULTZ, M. M., et al. (2011). Antidepressant Pharmaceuticals in Two U.S. Effluent-Impacted Streams: Occurrence and Fate in Water and Sediment, and Selective Uptake in Fish Neural Tissue. Environmental Science & Technology, 44(6), 1918-1925.